INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°35

BUSCA REALIZADA EM 21 DE MAIO DE 2020

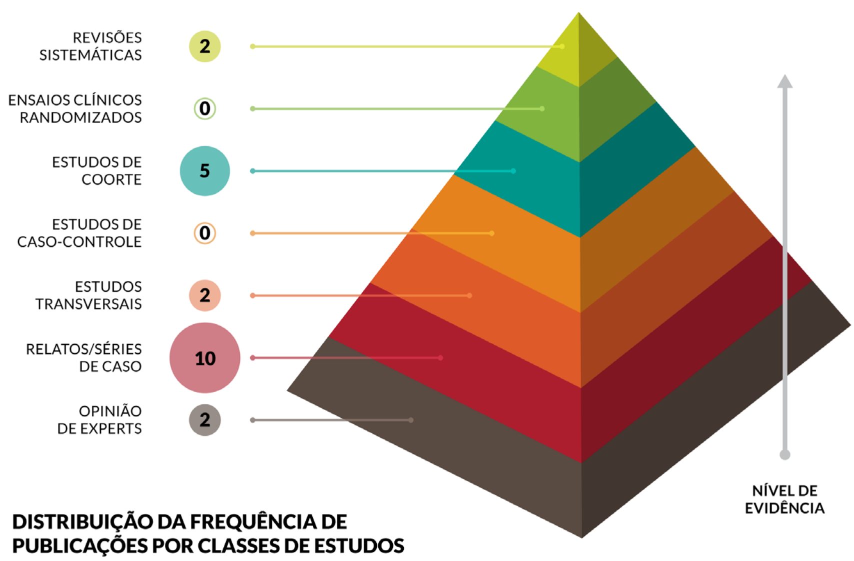
APRESENTAÇÃO:

*O Informe Diário de Evidências é uma produção do Ministério da Saúde que tem como objetivo acompanhar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. Dessa forma, são realizadas buscas estruturadas em bases de dados biomédicas, referente ao dia anterior desse informe. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica. Essa avaliação tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 21 ARTIGOS

Não houve atualização na base *Clinical Trials*. A distribuição da frequência dos artigos por classes de estudos é apresentada segundo a pirâmide de evidências:



DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DE PUBLICAÇÕES POR CLASSES DE ESTUDOS

SUMÁRIO

LOPINAVIR/RITONAVIR, ARBIDOL, OSELTAMIVIR E METILPREDNISOLONA

REVISÃO SISTEMÁTICA \ *IRÃ*

Foi realizada uma revisão sistemática com o objetivo de discutir as opções de tratamento e a eficácia dos medicamentos e dos cuidados de suporte em pacientes da COVID-19. Dos 146 estudos lidos em sua totalidade, onze foram incluídos na revisão e totalizaram 265 casos. Sete dos 11 estudos utilizaram lopinavir/ritonavir (L/R), com melhora da febre e sintomas respiratórios em 2 a 8 dias de tratamento, negativação do RT-PCR de 6 a 7 dias e alta em 10 dias. Outras medicações mais utilizadas além do L/R foram Arbidol e Oseltamivir (4 estudos) e Metilprednisolona (3 estudos). As doses mais prevalentes de L/R foram 100 – 800 mg, Arbidol 0,2 – 200 mg, Oseltamivir 75 mg e Metilprednisolona 40 a 120 mg. Os autores concluíram que L/R se mostrou como a melhor opção para o tratamento da COVID-19 devido à sua disponibilidade, apesar dos cuidados de suporte, como a suplementação com oxigênio e a fluidoterapia, contribuírem para melhores resultados. Não foram encontradas evidências para sugerir um novo tratamento ou um novo medicamento, sendo assim, os autores sugerem que são necessárias investigações adicionais por meio de ensaios clínicos para uma conclusão sobre as melhores opções terapêuticas para tratamento da COVID-19.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, o artigo atendeu 3/13 critérios aplicáveis. Não foi analisado o risco de viés dos estudos incluídos, não foi apresentada a pergunta de pesquisa no formato PICO, não foi explicado o critério de seleção dos estudos (incluiu apenas estudos observacionais). Ademais, não foram incluídas análises da literatura cinzenta, não foi apresentada lista de estudos excluídos e os autores também não informaram sobre o risco de viés e heterogeneidade dos estudos incluídos. Além disso, sete dos onze artigos eram relatos de caso ou série de casos, artigos de comunicação curta ou carta ao editor.

MEDICAMENTOS DIVERSOS

REVISÃO RÁPIDA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Atualmente há uma grande quantidade de dados a respeito de tratamento para a COVID-19 sendo produzida. A interpretação desses dados deve ser feita rapidamente, para que as decisões corretas de tratamento possam ser tomadas com o menor dano possível aos pacientes. Portanto, é necessário que os prescritores recebam rapidamente as evidências de pesquisa mais atualizadas para informar sobre condutas benéficas ou prejudiciais aos pacientes. Deste modo, a Organização Pan-Americana da Saúde vem publicando periodicamente um levantamento das principais evidências de tratamento da COVID-19 para orientar e atualizar os profissionais de saúde para uso da melhor terapia. Os medicamentos atualmente em análise são: **meplazumabe, ivermectina, siltuximabe, danoprevir, tocilizumabe, favipiravir, darunavir, nelfinavir, remdesivir, interferon-alfa, cloroquina ou hidroxicloroquina, plasma convalescente, heparina, corticoides, umifenovir (arbidol), lopinavir/ritonavir e ácido α-lipóico**. Até o momento, nenhuma dessas terapias fornece evidências sólidas para que possam ser indicadas como tratamento da COVID-19.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 7/16 critérios foram atendidos (3 critérios não eram aplicáveis, pois não foi realizada meta-análise). Os autores não mencionam sobre o protocolo de revisão, se as buscas e a extração dos dados foram realizadas por mais de um pesquisador, se artigos foram excluídos e o financiamento dos estudos selecionados. No entanto, trata-se de uma revisão bem escrita e detalhada, na qual os autores avaliaram criticamente, por meio de ferramentas de análise, a qualidade dos estudos que servem de orientação para o tratamento da COVID-19.

HIDROXICLOROQUINA, AZITROMICINA E ZINCO

COORTE RETROSPECTIVA \ ***ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA***

Neste estudo observacional retrospectivo, os autores compararam o tempo de internação, a duração da ventilação e da permanência em UTI, entre os pacientes (*n* = 411) que receberam hidroxicloroquina (HCQ) + azitromicina (AZC) + sulfato de zinco (Zn), e aqueles (*n* = 521) tratados apenas com HCQ + AZC. O objetivo do estudo foi de avaliar se o Zn pode ser eficaz no tratamento da COVID-19, quando adicionado ao tratamento com HCQ e AZC. As características clínicas iniciais na admissão, os medicamentos administrados durante a hospitalização e os resultados hospitalares foram coletados a partir de prontuários médicos eletrônicos, entre 02/03 e 05/04/2020. Os pacientes que foram tratados com outros medicamentos em investigação foram excluídos do estudo. Os autores informaram que não havia diferenças entre os dois grupos em relação à idade, raça, sexo, tabagismo, histórico médico anterior e medidas laboratoriais de marcadores inflamatórios. Contudo, na admissão hospitalar, os sinais vitais de frequência respiratória e pressão arterial sistólica basal eram diferentes entre os grupos. Após análise univariada dos dados, observou-se que a adição de Zn à HCQ e AZC não foi associada a uma diminuição no tempo de internação, duração da ventilação mecânica, vazão máxima e média de oxigênio, fração máxima e média de oxigênio inspirado durante a hospitalização. Já na análise de regressão logística bivariada, a adição de Zn foi associada a menor mortalidade (OR = 0,511, IC 95%: 0,359 – 0,726), menor necessidade de UTI (OR = 0,545, IC 95%: 0,362 – 0,821) e necessidade de ventilação invasiva (OR = 0,562, IC 95% 0,354 – 0,891). Depois de ajustar o tempo em que o Zn foi adicionado ao protocolo do hospital, uma frequência aumentada de alta hospitalar (OR = 1,53, IC 95%: 1,12 – 2,09), redução na mortalidade ou transferência para cuidados paliativos permaneceu significativa (OR = 0,449, IC 95%: 0,271 – 0,744). Como conclusão, os autores informam que este estudo fornece a primeira evidência *in vivo* de que o sulfato de zinco (220 mg 2x/dia, por 5 dias), em combinação com a hidroxicloroquina (dose de carga de 400 mg, seguida de 200 mg 2x/dia, por 5 dias) e azitromicina (500 mg 1x/dia), pode desempenhar um papel importante no tratamento terapêutico da COVID-19.[3]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 06/11 critérios foram atendidos. Não está claro qual foi o tempo de seguimento utilizado, nem se todos os pacientes foram acompanhados por esse período. Não foram considerados nas análises dos dados a fase da doença dos pacientes, o que pode influenciar nos resultados encontrados. Em adição, as coortes foram identificadas com base nos medicamentos prescritos, e não na administração confirmada desses fármacos, o que também pode influenciar os achados, caso tenha havido desequilíbrio de tratamento entre os grupos. Cientes dessas limitações, os próprios autores reconhecem que este estudo não deve ser utilizado para orientar a prática clínica, e que as observações aqui descritas servem para apoiar o início de futuros ensaios clínicos randomizados que investigam o efeito do sulfato de zinco no tratamento contra a COVID-19.

CORTICOSTEROIDE

ESTUDO CLÍNICO PRAGMÁTICO QUASE-EXPERIMENTAL \ ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

Foi realizado um estudo clínico multicêntrico pragmático quase-experimental com o objetivo de avaliar o uso precoce e por período curto de tempo da terapia com corticosteroide sobre os desfechos de progressão de cuidados do ambulatório para a UTI, necessidade de ventilação mecânica e mortalidade em 213 pacientes com COVID-19 moderada a severa. Os pacientes foram alocados em dois grupos cronologicamente: tratamento padrão (TP) e tratamento precoce com corticosteroide (TPC), e foram acompanhados por 14 dias. Os pacientes em ambos os grupos receberam tratamento padrão, composto por oxigênio suplementar, cânula nasal de fluxo alto, ventilação invasiva, antibióticos, agentes antivirais, suporte vasopressor e quando necessária terapia de substituição renal. Dos 213 pacientes incluídos, 81 (38%) são do grupo TP (pacientes admitidos de 12 a 19 de março) e 132 (62%) no grupo de tratamento precoce por corticosteroide (TPC) (pacientes admitidos de 20 a 27 de março). Pacientes do grupo TPC receberam hidroxicloroquina e alguns pacientes usaram tocilizumabe. Os pacientes usaram como terapia: lopinavir/ritonavir e ribavirina, hidroxicloroquina e antimicrobianos. Alguns pacientes receberam o remdesivir e tocilizumabe. Os resultados foram: de progressão de cuidados no ambulatório para a UTI [TP = 31/81 (44,3%) *vs.* TPC = 32/132 (27,3%), *p* = 0,017], necessidade de ventilação mecânica [TP = 26/81 (36,6%) *vs.* TPC = 26/132 (21,7%), *p* = 0,025] e com relação a mortalidade [TP = 21/81 (26,3%) *vs.* TPC = 18/132(13,6%), *p* = 0,024]. Na análise composta desses desfechos: ocorreu uma taxa significativamente menor no grupo TPC = 34,9% do que no grupo TP = 54,3%, *p* = 0,005. Os autores concluem que o uso precoce de um ciclo curto de metilprednisolona em pacientes com fase moderada a grave da COVID-19 pode impedir a progressão da doença.[4]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist Quasi-Experimental Studies (non-randomized experimental studies)*, 07/09 critérios foram atendidos. O estudo possui algumas fragilidades: as características basais nos grupos comparados são diferentes, principalmente quanto às comorbidades. Alguns medicamentos foram retirados do protocolo assistencial e também ocorreu o atraso do diagnóstico para a COVID-19, impactando no início de tratamento. O estudo possui um risco de viés alto por ser aberto e não randomizado. Além disso, o tempo de acompanhamento de 14 dias para avaliação adicional de desfecho resguarda também risco de viés.

POTÁSSIO E MAGNÉSIO

COORTE RETROSPECTIVA \ *IRÃ*

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo, que relata a eficácia da implementação da estratégia de manter a concentração sérica de potássio e magnésio acima de 4 mEq/L e 3 mg/dL, respectivamente, na prevenção do prolongamento do intervalo QT por meio da suplementação desses eletrólitos em 13 pacientes diagnosticados com COVID-19. Essa abordagem foi utilizada pois as alterações na concentração desses eletrólitos pode aumentar o prolongamento do intervalo QTc, concomitante ao tratamento com hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir ou azitromicina, que já possuem este efeito colateral. Na internação, a avaliação inicial do QTc foi realizada e, ao mesmo tempo, o tratamento com COVID-19 foi iniciado, a menos que o intervalo QTc fosse maior que 460 ms. Os autores não mencionaram qual ou quais drogas foram utilizadas como tratamento. A média ± DP do pré-tratamento QTc foi de 417 ± 22 ms. Ao mesmo tempo, os valores basais de potássio e magnésio foram medidos e monitorados, para manutenção da concentração. Os intervalos QTc foram avaliados em dias alternados para monitorar o prolongamento do intervalo QT. Após uma semana de tratamento, o QTc aumentou em média 14 (IC95% – 7 a 35) ms, o que não foi estatisticamente significativo. Não houve incidência de arritmia ou parada cardíaca súbita entre os indivíduos estudados. Os autores argumentaram que deve ser feito um monitoramento rigoroso e correção da concentração sérica de eletrólitos durante o tratamento de pacientes com COVID-19, particularmente naqueles tratados com medicamentos que prolongam o intervalo QT.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Como principal limitação, os autores não tiveram grupo controle. O tamanho amostral é reduzido, as drogas utilizadas como tratamento não foram mencionadas, impossibilitando a conclusão de que a manutenção da concentração sérica de potássio e magnésio foi a causa do não aumento do intervalo QTc nesses pacientes.

HIDROXICLOROQUINA OU LOPINAVIR/RITONAVIR COMBINADO COM ANTIBIÓTICOS

COORTE RETROSPECTIVA \ *COREIA*

Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva na qual os autores revisaram os registros médicos eletrônicos dos pacientes incluídos e coletaram dados epidemiológicos, clínicos, históricos, laboratoriais e de tratamento de pacientes com COVID-19. Dos 358 pacientes levantados, 270 preencheram os critérios de inclusão. 173 pacientes tiveram sintomas leves da doença e não foram analisados para fim de comparação neste estudo. 97 tiveram sintomas moderados, cujos tratamentos foram: hidroxicloroquina (HQ) 200 mg 2x ao dia mais antibióticos (n = 22), lopinavir/ritonavir (Lop/R)200mg/50mg 2x ao dia mais antibióticos (n = 35) ou tratamento conservador (n = 40). O tempo até a depuração viral após o início do tratamento foi significativamente menor no grupo HQ mais antibióticos em comparação com Lop/R mais antibióticos (razão de risco [RR] = 0,49; IC95%: 0,28 a 0,87) ou tratamentos conservadores (RR = 0,44; IC 95%: 0,25 a 0,78). A duração da estadia no hospital após o tratamento também foi mais curta para os pacientes tratados com HQ mais antibióticos em comparação com outros grupos de tratamento. A análise de subgrupos revelou que a duração média da depuração viral foi significativamente reduzida com o uso de antibióticos em comparação à monoterapia (RR = 0,81, IC 95%: 0,70 a 0,93). Apesar do tratamento com HQ e Lop/R ter causado efeitos colaterais, incluindo náusea, vômito e elevação das transaminases hepáticas, nenhum foi grave. Não houve monitoramento cardíaco em nenhum caso. Os autores concluíram afirmando que o tratamento com HQ combinada com antibióticos foi associado a melhores resultados clínicos em termos de depuração viral, permanência hospitalar e resolução de sintomas de tosse em comparação com Lop/R com antibióticos ou tratamento conservador. O efeito de Lop/R com antibióticos não foi superior ao tratamento conservador. O uso adjuvante dos antibióticos pode fornecer benefícios adicionais no manejo da COVID-19, mas merece avaliação adicional.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 10/11 critérios foram atendidos. Trata-se de uma análise bem feita, contudo deve-se ressaltar que, embora os fatores de confusão e de viés tenham sido corrigidos usando vários métodos estatísticos e estabelecendo definições detalhadas, pode haver fatores e viés não controlados devido ao desenho do estudo retrospectivo. Além disso, as características basais dos subgrupos de tratamento eram heterogêneas, e o grupo que recebeu o tratamento conservador apresentava piores fatores prognósticos. Além disso, é importante notar que o tamanho amostral do estudo não é grande.

TOCILIZUMABE

COORTE RETROSPECTIVA \ *ITÁLIA*

Estudo retrospectivo que buscou descrever a resposta de pacientes acometidos por COVID-19 tratados com tocilizumabe (TCZ). O estudo considerou 111 pacientes diagnosticados com COVID-19

via teste PCR, administrados com tratamento padrão composto de corticoides, lopinavir/ritonavir, darunavir/cobicistat e/ou remdesivir. Um grupo composto por 42 indivíduos foi selecionado para administração de TCZ (8 mg/kg intravenoso e dose única), além de receber o tratamento padrão. Para efeito de comparação, o segundo grupo de 69 pacientes foi mantido apenas com o tratamento padrão. Vinte e sete pacientes do grupo TCZ foram encaminhados para unidade de cuidado intensivo, onde 26 foram intubados e 25 submetidos à ventilação invasiva. No grupo TCZ, 4 pacientes faleceram, sendo 3 submetidos à ventilação mecânica. Outros 15 (43%) pacientes em ventilação mecânica tiveram boa recuperação até o dia 28 de abril, enquanto que 11 (93.7%) pacientes não ventilados responderam bem ao tratamento. Houve cura em todos pacientes do grupo padrão, enquanto que no grupo TCZ, 9 (31,4%) pacientes foram curados e 21 mostraram boa recuperação (considerando o último dia de acompanhamento). De dois pacientes do grupo TCZ que receberam anakinra, 1 mostrou recuperação total. Em geral, indivíduos do TCZ não submetidos à ventilação mecânica mostraram melhor resposta ao tratamento, apresentando níveis melhores de marcadores inflamatórios: IL-6 58pg/ml (IQR 28,45-78,5) *vs.* 78,8 (46-161), p = 0,06; CRP 59,3 mg/L (21,6-112,7) *vs.* 114,6 (5,25 – 210), p = 0,04; LDH 494 IU/L (246,5 – 599) *vs.* 744 (580,75 – 1057), p = 0,001. Foi encontrada correlação moderada entre o nível de proteína C reativa e demais marcadores biológicos de inflamação. Os autores discutem que TCZ mostra mais eficiência em pacientes fora de unidade de cuidado intensivo e que os níveis de CRP podem ser utilizados como preditores de inflamação e indicativo para administração de TCZ.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 4/11 critérios foram atendidos. O estudo apresenta amostra reduzida, o acompanhamento do grupo foi limitado e não apresentaram estratégias para lidar com fatores de confusão. Outra limitação se refere ao delineamento experimental do estudo, o qual não permite comparação sobre o risco de desfechos desfavoráveis entre os grupos, não possuindo poder para explicar o efeito e segurança do fármaco na população amostrada.

ANTIVIRAL, IECA/BRA E HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR

ESTUDO TRANSVERSAL \ *CHINA*

O estudo teve como objetivos investigar trombose venosa profunda (TVP) em pacientes hospitalizados por COVID-19, identificar a prevalência, fatores de risco, prognóstico e estratégias de tromboprofilaxia. Foram incluídos 143 pacientes hospitalizados, 74 (51,7%) do sexo masculino, com mediana de idade de 63 anos (± 14 anos); 66 desenvolveram TVP dos membros inferiores (46,1% de prevalência). Em relação ao tratamento dos 143 pacientes, 141 (98,6%) receberam terapia antiviral; 11 (7,7%) receberam IECA/BRA (inibidores da enzima conversora de angiotensina/bloqueadores dos receptores da angiotensina); 53 (37,1%) receberam profilaxia para TVP; e 59 (41,3%) pacientes receberam heparina de baixo peso molecular após exames positivos de ultrassom para TVP. A maioria dos pacientes (134 [93,7%]) recebeu oxigenoterapia, 23 (16,1%) receberam ventilação mecânica invasiva; e 17 (11,9%) ventilação mecânica não invasiva. Na comparação entre pacientes não TVP,

os pacientes com TVP tinham mais de 65 anos (66,7% *vs.* 41,6%); apresentavam baixo índice de oxigenação, maior proporção de dor nas pernas, maior proporção de tempo no leito (> 72 horas); e doença mais grave (65,2% *vs.* 28,6%). Os escores *Well*, preditivos Pádua e CURB-65 foram mais altos nos pacientes com TVP. Quanto aos fatores de risco, os grupos com TVP eram mais velhos e apresentavam menor índice de oxigenação, maior índice de lesões cardíacas e pior prognóstico quando comparados ao grupo sem TVP. Os óbitos também foram em maior proporção no grupo com TVP (23 [34,8%] *vs.* 9 [11,7%], $p = 0,001$), a proporção de altas foi menor em comparação ao grupo sem TVP (32 [48,5%] *vs.* 60 [77,9%], $p < 0,001$). Houve associação entre o escore CURB-65 (escore: 3-5; OR = 6,122; $p = 0,031$), o escore de preditivo de Pádua ≥ 4 (OR = 4,016; $p = 0,04$) e o D dímero > 1,0 µg/ml (OR = 5,818; $p < 0,014$) e a ocorrência de TVP. A combinação de um escore CURB-65 3-5, um escore preditivo de Pádua ≥ 4 e um dímero D > 1,0 (µg/ml) apresentou uma sensibilidade de 88,52% e uma especificidade de 61,43% para a triagem de TVP. Os autores concluíram que a prevalência de TVP é alta e está associada a resultados adversos em pacientes hospitalizados com COVID-19. A profilaxia para tromboembolismo venoso pode ser protetora em pacientes com um escore de proteção em Pádua ≥ 4 após a admissão, e que a COVID-19 parece ser um fator de risco adicional para TVP.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, foram atendidos 6/8 critérios. Dentre as limitações identificadas pelos autores, estão: a ausência de grupo controle sem COVID-19 e o número médio de ultrassonografias realizadas por paciente, que pode ter subestimado casos com TVP. Além disso, não houve menção aos antivirais utilizados.

ANTAGONISTAS DE TNF, MERCAPTOPURINA, AZATIOPRINA, METOTREXATO E CORTICOESTEROIDES

ESTUDO TRANSVERSAL \ ***ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA***

Neste estudo, os autores procuraram caracterizar o curso clínico da COVID-19 entre pacientes com doença inflamatória intestinal (DII) e avaliar o efeito do tratamentos contra a DII sobre a severidade da COVID-19. Para entender o impacto da DII na fatalidade de casos de COVID-19, os pesquisadores calcularam as mortes esperadas e observadas, e as taxas de mortalidade padronizadas por idade (SMRs) estratificadas por idade publicadas na China, Itália e EUA. Por meio de regressão logística multivariável, os pesquisadores avaliaram os efeitos independentes de vários fatores de risco (idade, sexo, comorbidades, etc.) sobre desfechos primários associados à COVID-19 grave, como internação em UTI, necessidade de uso de ventilador e/ou morte. Sub-análises foram realizadas a fim de avaliar o efeitos de alguns tratamentos (antagonistas de TNF, mercaptopurina, azatioprina, metotrexato e corticoesteroides) sobre hospitalização e/ou morte. Foram notificados 525 casos em 33 países (idade mediana 43 anos, 53% homens). 37 pacientes (7%) tiveram COVID-19 grave, 161 (31%) foram hospitalizados e 16 pacientes morreram (taxa de mortalidade de 3%). As SMRs para pacientes com DII foram de 1,8 (IC95% 0,9 – 2,6), 1,5 (IC95% 0,7 – 2,2), e 1,7 (IC95% 0,9 – 2,5), em relação aos dados da China, Itália e EUA, respectivamente. Os fatores de risco para COVID-19 grave em pacientes com DII incluem aumento da idade (*odds ratio*

ajustada [aOR] = 1,04, IC95% 1,01 – 1,02), presença de 2 ou mais comorbidades (aOR = 2,9, IC95% 1,1 – 7,8), uso de corticosteroides sistêmicos (aOR = 6,9, IC95% 2,3 – 20,5) e uso de sulfassalazina ou 5-aminosalicilato (aOR = 3,1, IC 95% 1,3 – 7,7). O tratamento com antagonista do TNF não foi associado a quadros de COVID-19 grave (aOR 0,9, IC 95% 0,4-2,2). Diante dos achados, os autores concluem que o aumento da idade, a presença de comorbidades e o uso de corticosteroides estão associados à COVID-19 grave em pacientes com DII, embora não seja possível estabelecer definitivamente uma relação causal. Notavelmente, os antagonistas do TNF não parecem estar associados a quadros graves de COVID-19.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 05/08 critérios foram atendidos. Os critérios de inclusão não foram claramente definidos no artigo. Não houve descrição detalhada sobre os sujeitos e o cenário do estudo. Embora tenham sido identificados e citados alguns fatores de confusão, não fica claro se estratégias para lidar com todos os fatores foram considerados. Os autores reconhecem que, embora tenhamos ajustado alguns desses fatores, como idade, comorbidades e tipo e gravidade da doença de DII, existe a possibilidade de confusão não medida nos resultados. Por fim, destaca-se que pesquisas adicionais são necessárias para avaliar melhor a causalidade entre o uso de corticosteroides e dos outros medicamentos mencionados no artigo, e os desfechos relacionados à gravidade da COVID-19.

ANTI-TNFα

RELATO DE CASO \ *CHINA*

O artigo apresenta um relato de caso de espondilite anquilosante (EA) e COVID-19, em um paciente, do sexo masculino, 48 anos de idade, hipertenso, com histórico de tratamento para EA com inibidores de TNFα (25 mg por vez, 8 vezes no primeiro mês, 4 vezes no segundo mês, depois reduzido para 2 vezes por mês e, recentemente, 1 vez a cada 50 dias e a última injeção, 50 dias do atendimento). O paciente foi tratado com lopinavir e ritonavir, IFN-α2β e moxifloxacino, além de tratamento de suporte com oxigênio. Foi adicionado arbidol (umifenovir) no 4º dia de hospitalização, após a segunda tomografia computadorizada (TC) evidenciar pneumonia. A 3ª TC foi realizada no 8º dia de hospitalização e não mostrou melhora da pneumonia, sendo adicionada metilprednisolona 80 mg/dia. No 10º e 18º dia de hospitalização, novas TC mostraram absorção da lesão infiltrada, com significativa melhora clínica. No 14º dia de hospitalização, os *swabs* de orofaringe foram negativos para SARS-CoV-2. Os autores concluíram que a terapia anti-TNFα se mostrou positiva e pode ser um tratamento potencial para pneumonia por COVID-19, porém, são necessários mais dados para confirmar essa possibilidade.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, o estudo atendeu 6/8 critérios. Não foram informados se ocorreram eventos adversos. Deve-se ressaltar que apesar da sugestão de que a terapia anti-TNFα pode ser um tratamento para pneumonia por COVID-19, relatos de caso não produzem evidências robustas para orientar a tomada de decisão.

DORNASE ALFA E ALBUTEROL

RELATO DE CASOS \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Os autores coletaram dados demográficos, clínicos e os desfechos de cinco pacientes diagnosticados com COVID-19, ventilados mecanicamente (três dos pacientes apresentavam necessidade de oxigenação por membrana extracorpórea veno-venosa) e tratados com 2,5 mg de dornase alfa (nDA) e 2,5 mg de albuterol (A) duas vezes ao dia por nebulização. Nas doses utilizadas, não foram identificadas toxicidades associadas ao tratamento com nDA + A. A fração inspirada de oxigênio (FiO2) diminuiu, para todos os cinco pacientes, sete dias após o início do tratamento com nDA + A. Todos pacientes permaneciam vivos no momento da submissão deste relatório e dois pacientes receberam alta da UTI. Os autores concluem que a terapia com dornase alfa nebulizada em combinação com albuterol pode ser uma opção de tratamento segura para pacientes ventilados mecanicamente com COVID-19, inclusive naqueles em terapia com oxigenação por membrana extracorpórea veno-venosa.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 7/8 critérios foram contemplados. No entanto, o histórico médico foi fragilmente abordado. Além disso, os autores reconhecem que essas alterações da FiO2 podem ter ocorrido independentes do tratamento por nDA + A. Portanto, são necessários ensaios clínicos para testar o intervalo de doses, a segurança e a eficácia da dornase alfa em pacientes com COVID-19.

ALTEPLASE

RELATO DE CASOS \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Neste estudo, os autores relatam os casos de cinco pacientes que foram tratados com administração intravenosa *off-label* de ativador de plasminogênio tecidual (alteplase) para profunda insuficiência respiratória por COVID-19. Todos os cinco pacientes pareceram ter um estado respiratório melhorado após a administração de alteplase. Um paciente teve uma melhora inicial acentuada, que regrediu parcialmente após várias horas; um paciente teve melhoras transitórias e não sustentadas; e três pacientes tiveram melhorias clínicas consideráveis após a administração de alteplase. Um desses pacientes foi extubado sete dias após início do tratamento.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 6/8 critérios foram contemplados. No entanto, não houve descrição das características demográficas dos pacientes e detalhamento de efeitos adversos durante o tratamento com alteplase. Além disso, os resultados alcançados devem ser avaliados com cautela devido a ausência de um grupo controle.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

ANGIOTENSINA II EXÓGENA

RELATO DE CASO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Neste artigo, os autores apresentam o caso de uma paciente idosa (80 anos), com múltiplas comorbidades, que desenvolveu síndrome respiratória aguda grave (SRAG), cardiomiopatia, choque séptico e falência de vários órgãos, em decorrência da COVID-19. No exame inicial, apresentava febre (38,2ºC), pressão arterial normal e frequência cardíaca de 120 bat./min, com fibrilação atrial de início recente e hipóxia, exigindo 2 L de oxigênio via cânula nasal para manter saturação de oxigênio acima de 90%. A radiografia de tórax demonstrou infiltrados pulmonares bilaterais moderados. Para a pneumonia, foi tratada empiricamente com ceftriaxona e azitromicina, e iniciou uma infusão contínua de heparina, devido a nova fibrilação atrial. Apenas 4 horas após admissão, devido a rápida progressão da insuficiência respiratória, a paciente foi intubada, já em UTI. Dois dias após a internação, ela desenvolveu insuficiência renal e hepática com hipotensão grave, necessitando de noradrenalina e vasopressina. Dada a escalada progressiva da necessidade de vasopressores e a preocupação com o choque resistente às catecolaminas, foi iniciado o tratamento com angiotensina II exógena e óxido nítrico, além dos cuidados de rotina. Após início do tratamento com angiotensina II, a paciente apresentou melhora hemodinâmica significativa, sem efeitos adversos notados, a noradrenalina e a vasopressina foram retiradas em 24 horas. A angiotensina II foi descontinuada 8 dias depois, sem necessidade de mais vasopressores. Embora ainda intubada após 15 dias de internação, a paciente segue estável, com funções renais e hepáticas normalizadas. Os autores concluem que, nesse caso, a angiotensina II foi utilizada com segurança e com indícios de eficácia. Dados os possíveis benefícios, defendem que mais pesquisas sejam realizadas para confirmar a segurança e eficácia do uso da angiotensina II em pacientes com COVID-19.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 06/08 critérios foram atendidos. Características demográficas da paciente foram descritas de forma superficial. Informações sobre o tratamento com angiotensina II, como dose, tempo de administração e concentração utilizada não foram descritas no artigo. Por fim, a conclusão dos autores está coerente com as observações feitas durante o acompanhamento da paciente.

INTERFERON β

RELATO DE CASO \ *TURQUIA*

Há estudos sobre o uso de Interferons (IFNs) na COVID-19 com um possível benefício no estágio inicial dessa doença. Os autores descrevem a evolução clínica de um paciente com COVID-19 em uso contínuo de Interferon beta. Paciente do sexo masculino, 31 anos, diagnosticado com esclerose múltipla há dois anos e, desde então, em uso de interferon beta. Em sua história médica, referiu rinite alérgica. Na admissão hospitalar, estava com tosse seca, falta de ar e sem febre. Seus parâmetros clínicos e laboratoriais estavam todos normais e obteve resultado positivo para SARS-CoV-2 em teste por PCR. Em exame de imagem pulmonar de CT, demonstrou opacidades em vidro fosco no pulmão direito.

Foi iniciado tratamento por 5 dias com hidroxicloroquina, azitromicina e enoxaparina sódica, todas em uso concomitante ao interferon beta. Paciente não desenvolveu mais sintomas, além da tosse. Seus resultados laboratoriais após os cinco dias de terapia estavam normais. Os autores referem que o período de internação do paciente foi menor, bem como os seus sintomas foram leves. Após sete dias de permanência hospitalar, o paciente recebeu alta. Eles descrevem que os IFNs desempenham um papel crucial na resposta imune em infecções virais, atuando na regulação positiva de números genes que codificam proteínas envolvidas na atividade antiviral. Os autores concluem, que embora o paciente seja jovem e com bom prognóstico clínico, bem como foram administradas outras terapias medicamentosas, o uso profilático de IFN beta pode ter contribuído na recuperação deste paciente.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 06/08 critérios foram atendidos. Os autores não descreveram os resultados dos exames laboratoriais nos momentos pré e pós intervenção, bem como não foram descritas as doses dos medicamentos administrados no paciente. São necessários estudos controlados e randomizados a fim de estabelecer o possível benefício do uso profilático de IFNs por pacientes com esclerose múltipla no prognóstico da COVID-19, pois os relatos de caso geram hipóteses a serem testadas em sua plausibilidade com estudos mais robustos.

IMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA

RELATO DE CASO \ *ITÁLIA*

Trata-se de um relato de caso de uma mulher, caucasiana, 42 anos, com hipotireoidismo controlado, internada por redução da saturação de oxigênio e lesões pulmonares em vidro fosco; em seguida, foi diagnosticada com COVID-19. Na enfermaria do hospital, a paciente foi tratada com 400 mg de hidroxicloroquina uma vez ao dia (o intervalo QTc foi monitorado diariamente) e azitromicina 500 mg uma vez ao dia. Como a condição clínica da paciente se deteriorou, ela foi transferida pra unidade semi-intensiva de tratamento para melhor suporte respiratório e o tratamento com imunoglobulina intravenosa (IVIG) foi iniciado. Iniciou-se a IVIG, especificamente 450 mL (5 mL/kg) a 36 mL/h por 3 dias, acompanhado de medicação anti-histamínica e hidratação. Como foi observada hipotensão leve, houve diminuição da infusão para 28 mL/h, sendo o tratamento estendido por mais 4 dias. Após o período de tratamento com a IVIG, o suporte respiratório foi suspenso e as lesões pulmonares haviam diminuído consideravelmente. A paciente teve alta 15 dias depois, com recuperação pulmonar total e *swab* negativo para o SARS-CoV-2.[15]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta "*JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*", 6/8 critérios foram atendidos. Deve-se ressaltar que relatos de caso não produzem evidências robustas para indicação da terapia. Mais estudos, com desenhos metodológicos que incluam grupo de comparação ou amostra maior, são necessários para confirmar os achados.

LOPINAVIR/RITONAVIR, INTERFERON-B, AZITROMICINA, ÁCIDO ACETILSALICÍLICO, COLCHICINA

RELATO DE CASO \ *ESPANHA*

Relato de caso de um homem de 35 anos que deu entrada no hospital apresentando dor no peito, febre, tosse seca, dispneia e infiltração alveolar no pulmão revelados por radiografia. Com diagnóstico positivo de SARS-CoV-2 via PCR, iniciou tratamento com hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir, interferon-beta e azitromicina. Em seguida, foi observada pericardite aguda, sendo prescrito ácido acetilsalicílico e colchicina. O paciente mostrou boa evolução e recebeu alta 9 dias depois da admissão. Os autores discutem que são raros os relatos na literatura de pericardites decorrentes de infecção por SARS-CoV-2. Afirmam que este caso se trata do primeiro a revelar pericardite aguda isolada causada em decorrência da COVID-19. Por último, afirmam que não há evidência de agravamento de pacientes acometidos por COVID-19 que fazem uso de anti-inflamatórios não esteroides. Ademais, sustentam que o tratamento da pericardite aguda deve ser mantido em pacientes com COVID-19, seguindo as recomendações da Sociedade Europeia de Cardiologia.[16]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 4/8 critérios foram contemplados. O valor do manuscrito está associado à detecção de pericardite decorrente de SARS-CoV-2. Contudo, os autores não descrevem de forma detalhada as características demográficas do paciente, não citam as doses implementadas no tratamento e não há menção sobre possíveis efeitos adversos. Essa situação dificulta o entendimento sobre tratamento e evolução clínica do paciente.

AZITROMICINA, HIDROXICLOROQUINA, TOCILIZUMABE, REMDESIVIR

RELATO DE CASO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Relato de três casos de pacientes com trombocitopenia e COVID-19. O primeiro caso trata-se de um homem de 70 anos, apresentando fraqueza, tosse, dispneia e baixa oxigenação do sangue. Em condição grave e intubado, recebeu dose profilática de heparina (10.000 unidades/dia), seguido de azitromicina e hidroxicloroquina durante 5 dias. No dia 5, sua situação piorou, sendo adicionado tocilizumabe e remdesivir, o que acarretou leve melhora e estabilidade de plaquetas até o dia 12. Em seguida, apresentou piora significativa, sendo diagnosticado com trombocitopenia induzida por heparina e trombose por meio de verificação de anticorpos antifator IV plaquetário. Êmbolos pulmonares foram observados e o paciente piorou significativamente. Com piora na oxigenação e não respondendo ao tratamento de oxigenação por membrana extracorpórea, o paciente faleceu no dia 18. No segundo caso, o paciente de 74 anos apresentava sintomas clássicos de COVID-19. Recebeu antibióticos, azitromicina (substituído por doxiciclina devido a QT prolongado) e enoxaparina profilática (40 mg/12 horas). Com hipotensão e manchas opacas nos pulmões, o paciente não recebeu antivirais devido ao histórico de QT longo. Com contagem de plaquetas baixa, o paciente foi diagnosticado com

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

tromboses cefálicas, confirmando quadro de trombose por trombocitopenia induzida por heparina. Sem resposta à administração de bivalirudina e com disfunções hepáticas e renais, o paciente faleceu no dia 34. O terceiro caso, uma mulher de 53 anos testou positivo para COVID-19, apresentando áreas infiltradas nos pulmões. Iniciou heparina não fracionada (12 unidades/kg/hora) e hidroxicloroquina. Após ser intubada, mostrou baixa contagem de plaquetas. A heparina foi suspensa e argatrobana (2ug/kg/min) foi iniciada. No dia 16, a contagem de plaquetas retornou a níveis maiores e a condição respiratória melhorou. No dia 19, a paciente foi extubada e o anticoagulante foi alterado para apixaban (10 mg/dia). Após testes negativos para SARS-CoV-2, a paciente foi enviada para reabilitação no dia 37. Os autores discutem que há evidências para hipercoagulação associada à COVID-19, sendo recomendado o uso profilático de heparina. Em pacientes com trombocitopenia induzida por heparina, deve-se prestar atenção na contagem de plaquetas durante terapia para se evitar casos de trombose decorrente de trombocitopenia induzida por heparina.[17]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 6/8 critérios foram contemplados. Fragilidades do estudo se referem à ausência de descrição completa sobre dados demográficos dos pacientes, assim como acompanhamento limitado do último caso relatado. Outro fator diz respeito a própria natureza do estudo (relato de caso), que impede maiores generalizações sobre os tratamentos implementados.

FUROATO DE MOMETASONA E GEL DE HEPARINA

RELATO DE CASO \ *ITÁLIA*

Os autores relatam um caso de uma menina de 15 anos de idade, com lesões eritematosas e edematosas circunscritas, de cor vermelho azulado, nas superfícies dorsais dos dedos do pé esquerdo. As lesões foram associadas a queimação e dor, melhorando após 4 dias de tratamento com creme de furoato de mometasona (uma vez ao dia) e gel de heparina (uma vez ao dia). Trinta e três casos de lesões cutâneas (eritematosos circunscritos, de coloração vermelha arroxeada, semelhantes a frieiras/eritema pernio) em crianças foram relatados em dois meses por especialistas pediátricos na Itália. Três casos tiveram também sintomas de tosse seca e irritante, dor de garganta e febre; 9 casos incluíam inchaço, 8 tiveram coceira, 6 tiveram dor e 2 tiveram queimação. Outros 18 casos tiveram exclusivamente lesões cutâneas. Nenhum caso foi confirmado laboratorialmente para COVID-19, em razão da sintomatologia leve, porém, como houve relação espaço temporal com a epidemia, os autores consideram que as manifestações relatadas devem ser consideradas como possível expressão da infecção por SARS-CoV-2 em crianças e adolescentes. A maioria dos pacientes foram tratados com paracetamol oral, antibióticos, anti-histamínicos e esteroides tópicos. As lesões foram resolvidas em média em 17 dias. O tratamento com furoato de mometasona e gel de heparina foi atribuído à melhora da paciente relatada neste artigo, assim, os autores concluíram que esta pode ser uma terapia simples e eficaz para lesões do tipo eritema pernio, e que mais estudos são necessários para esclarecer se lesões desse tipo podem ser atribuídas a COVID-19, e também para confirmar a utilidade da terapia relatada neste estudo.[18]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, o estudo atendeu 4/8 critérios. Deve-se ressaltar que relatos de caso não produzem evidências robustas para orientar a tomada de decisão. Ademais, não foi confirmada a relação entre essas manifestações dermatológicas e a COVID-19.

HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR

SÉRIE DE CASOS E CASO CONTROLE \ *REINO UNIDO*

O artigo descreveu as características clínicas de tromboembolismo (TEV) refratário ao tratamento com heparina em três pacientes diagnosticados com COVID-19, e um estudo de caso-controle foi conduzido para identificar características clínicas associadas ao TEV em pacientes com COVID-19. O tratamento foi realizado com heparina de baixo peso molecular, todos os pacientes demonstraram níveis sub-terapêuticos de anti-fator X_a ou progressão clínica do coágulo. Dos 274 pacientes, 208 eram casos confirmados e 66, casos prováveis (imagem consistente) de COVID-19; 21 (7,7%) foram diagnosticados com TEV; 16/21 (76,2%) foram diagnosticados com embolismo pulmonar e 5/21 (23,8%) foram diagnosticados com TVP. A taxa de mortalidade foi de 27,7% (76/274). As mortes foram significativamente mais frequentes nos indivíduos com PCR positivo em comparação com os casos prováveis (66/208 [31,7%] *vs.* 10/66 [15,2%], $p = 0,01$). Os pacientes com TEV foram identificados como casos (21), e sem TEV, identificados como controles (42). Houve diferença significativa nos níveis de D-dímero (4,1 *vs.* 1,2 µg/ml; $p < 0,001$) e contagem de leucócitos (11,1 *vs.* 7,2 x 109/L; $p = 0,009$) entre casos e controles, no INR basal (1,1 *vs.* 1,05; $p = 0,02$). Após ajustes, houve associação significativa entre a contagem de leucócitos (OR = 1,18; $p = 0,03$); D-dímero (OR = 1,39; $p = 0,004$) e fibrinogênio (OR = 1,66; $p = 0,03$) com a ocorrência de TEV em pacientes com COVID-19. O limiar de D-dímero > 2 µg/mL estava presente em 14/18 (78%) dos pacientes com TEV e apenas 14/42 (33%) dos pacientes sem TEV (OR = 7; $p = 0,002$). Os autores concluíram que ensaios clínicos são necessários para investigar o papel da anticoagulação profilática e terapêutica na redução dos altos níveis de mortalidade observados em pacientes com COVID-19 hospitalizados.[19]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Control Studies*, o estudo atendeu 10/10 critérios. Não foi avaliado o tratamento no estudo caso-controle. Os achados sobre a heparina de baixo peso molecular foi restrita a série de casos.

IBUPROFENO E IECA/BRA

REVISÃO NARRATIVA \ *ALEMANHA*

Foi realizado um resumo das evidências atuais sobre o risco dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA), usados por pacientes com

hipertensão, insuficiência cardíaca ou complicações renais no diabetes, bem como do ibuprofeno, prescrito para doenças reumáticas durante um curso desfavorável da COVID-19. O IECA (lisinopril) e o BRA (losartan) estão entre os 10 medicamentos mais comumente usados nos EUA, assim, pacientes que utilizam esses medicamentos representariam um grupo substancial de pessoas em risco. Os autores mencionam que, embora dados em animais sejam sugestivos que BRA e IECA, ibuprofeno ou pioglitazona possam regular a ECA cardíaca ou renal, estas evidências não são consistentes, e não se sabe se os resultados podem ser semelhantes em seres humanos. Alguns estudos observacionais indicam a existência de associação entre a exposição pré-hospitalar aos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e um curso prolongado e complicado de pneumonia, além de mascarar o início dos sintomas. Os autores concluem que as evidências disponíveis até o momento não oferecem suporte a interrupções ou alterações nos tratamentos crônicos, e que descontinuar essas medicações pode tornar os pacientes mais suscetíveis à infecção por SARS-CoV-2 e complicar o curso da doença. Outra recomendação é que os AINEs quando usados, devem ser indicados na menor dose efetiva pelo menor período possível, a escolha de medicamentos para tratar febre ou dor na COVID-19 deve basear-se na avaliação risco-benefício dos efeitos colaterais conhecidos. Recomenda-se, nos guias existentes, o uso de paracetamol para tratamento da febre ou dor.[20]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliar a qualidade de revisões narrativas. No entanto, este artigo encontrou resultados condizentes com outras recomendações sobre a não interrupção de tratamento com estas medicações durante o curso da COVID-19.

HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO NARRATIVA \ *ÍNDIA*

Nesta revisão, os autores levantam os artigos que avaliaram o uso de hidroxicloroquina (HQC), em estudos *in vitro* e clínicos, no tratamento da COVID-19. Estudos *in vitro* demonstraram eficácia da HQC para tratar células infectadas com SARS-CoV-2. Os dados também apontam que essa terapia seria mais segura que a cloroquina. Até o momento desta revisão, alguns ensaios clínicos/relatos de casos haviam sido publicados. Três estudos apoiaram o uso da HCQ sozinha ou em combinação com azitromicina (Chen *et al.* 2020; Gautret *et al.* 2020a; 2020b). No entanto, outros cinco estudos não relataram nenhuma diferença significativa no efeito/resultado clínico no tratamento com HCQ em pacientes com COVID-19. Esses achados não são suficientes para concluir o papel dessa terapia no tratamento da COVID-19. Vale ressaltar que o uso HCQ e AZT estão associados ao prolongamento do intervalo QT. Além disso, os autores salientam que os estudos citados apresentam pequeno tamanho amostral, curta duração, acompanhamento limitado e falta de grupo controle. Mais estudos são necessários para determinar a eficácia e segurança da HQC no tratamento da COVID-19.[21]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas disponíveis para avaliar revisões narrativas. Esse estudo apresenta uma robusta revisão sobre o tratamento da COVID-19 com HCQ. Descreve claramente os resultados alcançados nas referências citadas e chama atenção para as limitações desses estudos.

REFERÊNCIAS

1. Soltani S, Zakeri AM, Karimi MR, Rezayat SA, Anbaji FZ, Tabibzadeh A, *et al.* **A Systematic Literature Review of Current Therapeutic Approaches for COVID-19 Patients**. JPRI [Internet]. 18May2020 [cited 21May2020];32(7):13-25. Available from: http://www.journaljpri.com/index.php/JPRI/article/view/30455
2. Organização Pan-Americana de Saúde. **Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics: summary of rapid systematic reviews**. Review, May 8th 2020. https://iris.paho.org/handle/10665.2/52097
3. Carlucci P M, Ahuja T, Petrilli C, Rajagopalan H, Jones S, Rahimian J. **Hydroxychloroquine and azithromycin plus zinc vs**. hydroxychloroquine and azithromycin alone: outcomes in hospitalized COVID-19 patients. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.05.02.20080036.
4. Fadel R, Morrison AR, Vahia A, Smith ZR, Chaudhry Z, Bhargava P, *et al.* **Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19**. Clin Infect Dis. 2020 May 19;. doi: 10.1093/cid/ciaa601. [Epub ahead of print]
5. Habibzadeh P, Moghadami M, Lankarani Kb. **The Effect of Potential Therapeutic Agents on QT Interval in Patients With COVID-19 Infection: The Importance of Close Monitoring and Correction of Electrolytes**. Med Hypotheses. 2020 May 16;143:109847. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109847.
6. Kim M, Jang SW, Park, YK, Kim BO, Hwang TH, Kang S *et al.* **Treatment Response to Hydroxychloroquine, Lopinavir–Ritonavir, and Antibiotics for Moderate COVID-19: A First Report on the Pharmacological Outcomes from South Korea**. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.05.13.20094193
7. Quartuccio L, Sonaglia A, Mcgonagle D, Peghin M, Pecori D, Monte A De, *et al.* **Profiling COVID-19 pneumonia progressing into the cytokine storm syndrome: results from a single Italian Centre study on tocilizumab versus standard of care**. J Clin Virol. 2020; Available from: https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104444
8. Li Z, Xiaokai F, Danqing Z, Chunguo J, Heng M, Jing W, *et al.* **Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: Prevalence, Risk Factors, and Outcome**. Circulation [Internet]. [citado 20 de maio de 2020];0(0). Disponível em: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046702
9. Brenner EJ, Ungaro RC, Gearry RB, Kaplan GG, Kissous-Hunt M, Lewis JD, *et al.* **Corticosteroids, but not TNF Antagonists, are Associated with Adverse COVID-19 Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: Results from an International Registry, Gastroenterology (2020), doi: https://doi**.org/10.1053/j.gastro.2020.05.032.
10. Ye W, Lu S, Xue A. **The potential role of TNFα in 2019 novel coronavirus pneumonia**. Respir Med Case Rep. 12 de maio de 2020;101087.
11. Weber AG, Chau AS, Egeblad M, Barnes BJ, Janowitz T. **Nebulized in-line endotracheal dornase alfa and albuterol administered to mechanically 2 ventilated COVID-19 patients: A case series**. MedRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.05.13.20087734
12. Barrett CD, Oren-Grinberg A, Chao E, Moraco AH, Martin MJ, Reddy SH. **Rescue Therapy for Severe COVID-19 Associated Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) with Tissue Plasminogen Activator (tPA): A Case Series**. Journal of Trauma and Acute Care Surgery, Publish Ahead of Print (2020) DOI: 10.1097/TA.0000000000002786

13. Bobeck K A, Holtzclaw A W, Brown T E, Clark P A. **Effective Use of Angiotensin II in Coronavirus Disease 19–Associated Mixed Shock State: A Case Report**. cases-anesthesia-analgesia.org. April 2020 • Volume 14 • Number 6. DOI: 10.1213/XAA.0000000000001221
14. Gemcioglu E, Davutoglu M, Ozdemir EE, Erden A. **Are Type 1 Interferons treatment in Multiple Sclerosis as a potential therapy against COVID-19?**. Mult Scler Relat Disord. 2020 May 16;:102196. doi: 10.1016/j.msard.2020.102196. [Epub ahead of print]
15. Lanza M, Polistina GE, Imitazione P, Annunziata A, Spirito V, Novella C, Fiorentino G. **Successful Intravenous Immunoglobulin Treatment in Severe COVID-19 Pneumonia**. IDCases . 2020 May 16;21:e00794. doi: 10.1016/j.idcr.2020.e00794.
16. Marschall A, Suárez RC, Bitriá CD, Pascual MCF. **Pericarditis aguda secundaria a COVID-19**. Emergencias [Internet]. 2020;32(3):221–2. Available from: https://pesquisa.bvs.alud.org/portal/resource/es/ibc-ET2-5100
17. Riker RR, May TL, Fraser GL, Gagnon DJ, Bandara M, Zemrak W, *et al.* **Heparin-induced Thrombocytopenia with Thrombosis in COVID-19 Adult Respiratory Distress Syndrome**. Res Pract Thromb Haemost. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/rth2.12390
18. Ruggiero G, Arcangeli F, Lotti T. **Therapy for probable COVID-19 associated erythema pernio-like lesions in pediatric age**. Case report. Dermatologic Therapy. 18 de maio de 2020;n/a(n/a):e13616.
19. Stoneham SM, Milne KM, Nuttal E, Frew GH, Sturrock BR, Sivaloganathan H, *et al.* **Thrombotic risk in COVID-19: a case series and case–control study**. Clin Med. 18 de maio de 2020;clinmed.2020-0228.
20. Zolk O, Hafner S, Schmidt CQ, on behalf of the German Society for Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology (DGPT). **COVID-19 pandemic and therapy with ibuprofen or renin-angiotensin system blockers: no need for interruptions or changes in ongoing chronic treatments**. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 15 de maio de 2020;1–5
21. Badgujar KC, Badgujar AB, Patil VP, Dhangar DV. **Hydroxychloroquine for COVID-19: A review and a debate based on available clinical trials/case studies**. Journal of Drug Delivery & Therapeutics. 2020; 10(3):304-311. doi: http://dx.doi.org/10.22270/jddt.v10i3.4110
22. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19)**. CONEP/CNS/MS. 2020, 15:página 1-página 39

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (22 de maio de 2020)**. 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/20	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19 Brasil II: Pacientes Graves	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/20	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/20	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): Um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/20	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/FIOCRUZ
5	01/04/20	Avaliação de Protocolo de Tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/20	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/20	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/20	Estudo Clínico Fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/20	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/20	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/20	Ensaio Clínico Pragmático Controlado Randomizado Multicêntrico da Eficácia de Dez Dias de Cloroquina no Tratamento da Pneumonia Causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em Terapia Intensiva
12	04/04/20	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV2	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
13	04/04/20	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/20	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) — Brace Corona trial	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/20	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnostico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão Covid-19 Brasil V — Pacientes não Hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/20	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/20	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação deHidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/20	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação àazitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelovírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/20	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/20	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/ FIOCRUZ Minas
21	11/04/20	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/20	Novas Estratégias Terapêuticas em Pacientes com Pneumonia Grave Induzida por Sars-Cov-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/20	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/20	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	16/04/2020	Impacto do uso de medicações antirretrovirais e da cloroquina sobre a ocorrência e gravidade de infecção pelo novo Coronavírus 2019 (SARS-CoV-2)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
27	17/04/20	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
28	17/04/20	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
29	17/04/20	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUCMG

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/20	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
31	18/04/20	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
32	21/04/20	Avaliação do Uso Terapêutico da Hidroxicloroquina em Pacientes acometidos pela forma Leve da COVID-19: Ensaio Clínico Randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
34	27/04/2020	Estudo clínico de fase I para o uso de celulas-tronco mesenquimais em pacientes com Covid-19.	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul — HCPA/UFRGS
35	30/04/2020	Avaliação das Características Clínicas, Laboratoriais e Prognóstico de Pacientes com Lesão Cardíaca Infectados pelo COVID-19 ou Cardiotoxicidade pelo Tratamento com Hidroxicloroquina ou Azitromicina: CORONAHEART Registry	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo — HCFMUSP
36	04/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antônio Prudente Hospital A. C. Camargo Cancer Center
37	04/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves Covid-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
38	04/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com Covid-19 e preditores de gravidade: Ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência — SP

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
39	07/05/2020	Monitorização dos efeitos cardiovasculares da Hidroxicloroquina/Azitromicina em pacientes com COVID-19	Universidade Federal de São Paulo Unifesp
40	12/05/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira de Educação e Assistência
41	12/05/2020	Atenção em Saúde Mental por Teleatendimento para Profissionais de Saúde no Contexto da Infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
42	12/05/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
43	12/05/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz dediminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
44	15/05/20	O papel de intervenções de saúde tele-guiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
45	15/05/20	Ventilador Eletropneumático ¿ FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS
46	16/05/20	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
47	16/05/20	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein

Apêndice 1: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
48	16/05/20	Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
49	19/05/20	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade de Medicina

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972